

DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE DIFERENTES EMULGEIS CONTENDO EXTRATO GLICÓLICO DE PRÓPOLIS E ÓLEO DE AMÊNDOAS DOCE

Caroline Vital (PIC/UEM), Vinícius Bittencourt Bellia, Rafaela Said dos Santos, Camila Felix Vecchi, Sabrina Barbosa de Souza Ferreira, Marcos Luciano Bruschi (Coorientador), Fernanda Belincanta Borghi Pangoni (Orientador), e-mail: fbbpangoni2@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/ Departamento de Ciências Básicas da Saúde/ Maringá, PR.

Farmácia (4000005) e Farmacotecnia (40301001)

Palavras-chave: própolis, emulgéis, desenvolvimento

Resumo:

A própolis (PRO), uma gomo-resina fortemente adesiva, é composta por diversas substâncias resinosas, gomos, ceras, óleos voláteis e ácidos aromáticos, bálsamos e grãos de pólen, e outras substâncias, como os polifenóis. A PRO é produzida pelas abelhas *Apis mellifera* L. e apresenta atividades antibacteriana, fungicida, antioxidante, antiviral e anti-inflamatória. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um sistema emulsivo contendo Carbopol C934P® (C934P), óleo de amêndoas doce e extrato glicólico de própolis (EGPRO), visando aplicações farmacêuticas por administração tópica, para a terapia cicatrizante. Foram preparados dez emulgéis, por um planejamento fatorial 3², diferentes concentrações de óleo de amêndoas doce e EGPRO, e concentração fixa de C934P, os quais foram avaliados quanto a estabilidade físico-química preliminar, com ciclos de gelo e degelo, morfologia e granulometria das gotículas de fase interna, índice de polidispersão (IPD), teor de polifenóis totais e densidade relativa. Foi possível observar que apenas duas formulações foram estáveis (F1 e a F4). Além disso, F1 apresentou um aumento do tamanho das gotículas e a F4 redução. Já o IPD da F1 reduziu e o da F4 aumentou, porém estas continuaram estáveis. Houve uniformidade no valor do teor de polifenóis totais para ambas as formulações. A avaliação da densidade relativa destas duas formulações foi de 0,9724 ± 0,0003 e 0,9634 ± 0,0017 g/mL para a F1 e F4, respectivamente. Após o estudo de estabilidade foi possível obter duas formulações emulsivas estáveis físico-quimicamente (F1 e F4) que são passíveis de estudos futuros quanto ao desenvolvimento do sistema farmacêutico final.

Introdução

Emulgéis são sistemas que envolvem a combinação de emulsão e gel. As formas farmacêuticas denominadas emulgéis apresentam ampla utilização e pautada no uso extenso de sistemas emulsionados em aplicações dermatológicas. Esses podem ser formados por emulsões do tipo O/A ou A/O, os quais possuem a fase

externa gelificada. Dessa maneira, os emulgéis são compostos de fase oleosa, fase aquosa, agente surfactante e agente gelificante. Portanto, a presença do agente gelificante na fase aquosa pode converter uma emulsão clássica O/A em um emulgel hidrofílico (AJAZUDDIN *et al.*, 2013)

Material e métodos

Preparação dos emulgéis

Os emulgéis foram preparados utilizando Carbopol 934P® (C934P) na concentração de 1,0% (m/m), disperso sob agitação mecânica em água purificada. Após a dispersão, foi utilizado trietanolamina para neutralização do pH (BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011). Na sequência o EGPRO foi adicionado, assim como o óleo de amêndoas doce. As formulações foram preparadas de acordo com o planejamento fatorial 3², com repetição no ponto central, em que se variou a concentração de EGPRO e de óleo de amêndoas em três diferentes sendo 8, 12, 16% (m/m), para a concentração de EGPRO, e 4,8,12% (m/m) para o óleo de amêndoas. O ponto central foi composto de 12% de EGPRO e 8% de óleo de amêndoas.

Estudo de estabilidade físico-química preliminar

As dez formulações obtidas foram avaliadas por meio do estudo de estabilidade físico-química preliminar, em ciclos de congelamento e descongelamento (ANVISA, 2004). O estudo contemplou ciclos de 24 horas a 5 ± 2 °C e 24 horas a 40 ± 2 °C, durante 12 dias. No tempo zero e no dia 12, as formulações foram avaliadas quanto às características organolépticas (cor, odor e aspecto), morfológicas, granulométrica (diâmetro médio e índice de polidispersão das gotículas de óleo) e centrifugação (índice de instabilidade). No tempo 0, as formulações foram submetidas ao ensaio de centrifugação a 3.600 rpm por 30 minutos. Já no tempo 12, após o ciclo de gelo e degelo, estas foram submetidas à centrifugação (a 12.000 rpm por 30 minutos).

Análise morfológica e granulométrica

Os emulgéis foram avaliados quanto à morfologia por meio de microscopia de luz. Foram também avaliados o diâmetro médio (DM) ou diâmetro de Feret, utilizando programa Image Pro-Plus 4.5.0.29 (Media Cybernetics Inc., Rockville, MD, EUA). O índice de polidispersão (IDP; ou *span index*) foi calculado de acordo com a equação 1.

$$IPD = \frac{(D90 - D10)}{D50} \quad (1)$$

Onde o diâmetro médio acumulado de 90%, 10% e 50% das gotículas de fase oleosa são 3 representadas por D90, D10 e D50, respectivamente.

Determinação do teor de polifenóis totais e Determinação da densidade relativa

O teor de polifenóis totais foi analisado em dois momentos, no tempo zero e no dia 12. A densidade relativa dos emulgéis foi determinada com o auxílio de picnômetro calibrado (20°C) e em ambiente com temperatura a 20°C, conforme a metodologia

descrita na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019). Os ensaios foram realizados em triplicata.

Resultados e Discussão

Nenhuma formulação apresentou instabilidade ou separação de fases, porém todas apresentaram alteração de cor tornando-se mais escuras (Figura 1).



Figura 1 - Características macroscópicas dos emulgéis, demonstrando a mudança de coloração após estudo de estabilidade preliminar de 12 dias após o ciclo de congelamento e descongelamento: (a) tempo 0; (b) tempo 12, após 12 dias.

Ainda no tempo 0, as formulações passaram pelo ensaio de centrifugação, sendo observados a instabilidade de algumas formulações, em que ocorreu separação de fases. As demais permaneceram estáveis. Após encerrar o ciclo de gelo e degelo, as formulações foram novamente submetidas ao ensaio de centrifugação. Foi então que as formulações F1 e F4 continuaram estáveis não ocorrendo separação. O diâmetro médio das gotículas de cada formulação e o índice de polidispersão foram calculados, em que se observou que a F1 apresentou tamanho aumentado das suas gotículas da fase interna, indicando coalescência da fase interna. Já a F4 apresentou uma redução no diâmetro médio das suas gotículas da fase interna. O IDP da F1 reduziu e o IDP da F4 aumentou. A determinação do teor de polifenóis totais nos emulgéis foi realizada somente para a F1 e a F4 pois as demais formulações apresentaram separação de fases. Os valores da F1 e da F4 variaram sendo possível observar uma pequena diferença após o ciclo de gelo e degelo. As formulações F1 e F4 apresentaram densidade relativa de $0,9724 \pm 0,0003$ g/mL e $0,9634 \pm 0,0017$ g/mL, respectivamente. Foi possível observar que as formulações apresentaram valores próximos da densidade da água, deste modo, os valores podem ser explicados devido aos emulgéis serem constituídos por cerca de 80% (m/m) de água (PEREIRA, 2011).

Conclusões

Os ensaios resultaram em duas formulações otimizadas (F1 e F4) que apresentaram características físico-químicas adequadas para serem submetidas a futuros testes visando uma formulação final para administração tópica.

Agradecimentos

PIC/UEM.

Referências

AJAZUDDIN *et al.* **Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel.** *Journal Controlled Release*, v. 171, n.2, p.122–32, 2013.

ANVISA- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**, Brasília, v. 1, 2004.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Brasília, 6. ed, v. 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

BRUSCHI, M.L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, n. 318, 2006.

PEREIRA, R.R.A. **Desenvolvimento e caracterização de sistema mucoadesivo termossensível contendo micropartículas de própolis para potencial tratamento de candidíase vulvovaginal.** Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, p.172, 2011.